• 临床研究 •

急性冠脉综合征患者血糖变异性与冠脉病变程度相关性研究

张雪莲 陆菊明 潘长玉

【摘要】 目的 比较合并糖尿病的急性冠状动脉综合征(ACS)患者和无糖尿病 ACS 患者临床特点的差异,并研究 ACS 患者住院期间血糖变异性与冠脉狭窄程度相关性。方法 记录 878 例 ACS 患者基线时各指标、临床特点、住院期间不良事件发生情况以及住院期间所有测得的血糖结果,计算每例患者住院期间血糖的平均值、变异系数。(1)将 878 例 ACS 患者按照入院前有无糖尿病史分为合并糖尿病的 ACS 组和无糖尿病 ACS 组,对记录的主要资料进行回顾性分析,比较各组临床特点;(2)将所有 ACS 患者分别按照其住院期间血糖变异性或住院期间平均血糖水平各分 4 组(四分位法),比较各组冠脉病变特点;(3)多元逐步回归分析冠脉病变严重程度(指标为 gensini 狭窄分数)的相关因素。结果 (1)合并糖尿病的 ACS 患者较之无糖尿病者年龄更大,体重指数更高,多为女性,吸烟、高血压、高胆固醇血症、高甘油三酯血症所占比例更高,高密度脂蛋白-胆固醇平均水平更低、纤维蛋白原平均水平更高,更少接受经皮冠状动脉介入治疗或冠状动脉旁路移植术等积极心脏治疗措施,住院期间死亡率及其他住院期间不良事件发生率、冠脉狭窄分数更高且上述差异均有显著性;尿酸平均水平、低密度脂蛋白-胆固醇平均水平低于无糖尿病者,但无显著性差异。(2)将所有 ACS 患者分别按照其住院期间血糖变异性分为 4 组(四分位法),发现随血糖变异性增大,冠脉病变支数增多,冠脉狭窄分数升高。按照住院期间血糖平均水平分组时其结果也相同。(3)ACS 患者住院期间血糖变异性与冠脉狭窄程度独立相关。结论 阳性糖尿病史、住院期间平均血糖水平高、血糖变异性大均提示冠状动脉病变程度重、近期预后不良。应临床重视 ACS 患者血糖的监测并加强对 ACS 患者的血糖控制。

【关键词】 糖尿病;冠状动脉疾病;血糖;冠状动脉狭窄

Clinical characteristics of diabetic and nondiabetic patients with acute coronary syndrome and the correlation between glucose variability and the severity of coronary artery disease

ZHANG Xuelian, LU Juming, PAN Changyu

Department of Endocrinology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

【Abstract】 Objective To compare the characteristics, management and outcomes of diabetic and nondiabetic patients with acute coronary syndrome (ACS), and to study the correlation between glucose variability and the severity of coronary artery disease. Methods A total of 878 ACS cases (patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction, non-ST-segment elevation acute myocardial infarction, and unstable angina) were enrolled. Clinical characteristics of these patients, the baseline indexes, the occurrence of adverse events during hospitalization were recorded. All data of blood glucose measured during hospitalization were collected. The mean blood glucose and the coefficient of variation (CV) of blood glucose during hospitalization were calculated for each patient. The patients were divided into 2 groups according to presence of diabetes or not before admission; diabetic and non-diabetic groups. A retrospective study was made to compare the difference of clinical characteristics between the two groups. The patients were also divided into 4 groups (quartile division) according to the mean and the CV of blood glucose during hospitalization. The characteristics of coronary lesions were compared between different groups. Multivariate stepwise regression analysis was used to analyze the related factors of severity of coronary artery lesions. Results (1) Patients with diabetes were older, more often being women, had higher body mass index, higher rates of smoking, hypertension, hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia, higher mean level of fibrinogen, lower mean level of HDL-C,

收稿日期:2007-09-05

作者单位:100853 北京市,解放军总医院内分泌科

作者简介:张雪莲,女,1976年12月生,山东省济南市人,医学硕士,医师。Tel:13651068346

通讯作者:陆菊明,E-mail:lujm@medmail.com

and less likely to be treated with effective cardiac therapies than nondiabetic patients. Patients with diabetes who developed ACS were at increased risk for death and other adverse events. (2) Severity of coronary artery lesions increased with increasing CV of blood glucose. (3) CV of blood glucose during hospitalization independently correlated with severity of coronary artery stenosis. **Conclusion** Diabetes history, high blood glucose level and high CV of blood glucose suggest severe coronary artery lesion and poor short-term prognosis, so attention should be paid to monitoring and control of blood glucose of ACS patients.

【Key words】 diabetes mellitus; coronary disease; blood glucose; coronary stenosis

全球每年约有1900万人死于心脏疾病,其中急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是其最主要的临床类型。ACS是由于不稳定斑块的破裂,引起冠状动脉内血栓形成所致心肌缺血的一组进展性疾病谱,临床习惯分为不稳定性心绞痛、非ST段抬高心肌梗死,ST段抬高心肌梗死三种类型。2型糖尿病是冠心病的等危症。中国心脏调查组的结果提示,国内冠心病人群中高血糖的比例高达80%^[1]。目前比较合并糖尿病的ACS患者和无糖尿病ACS患者临床特点差异的资料尚少。笔者通过对解放军总医院内分泌科878例患者的住院资料进行回顾性分析,对有或无糖尿病ACS患者临床特点的差异以及ACS患者住院期间血糖变异性、血糖水平与冠脉狭窄程度相关性进行了研究。

1 对象与方法

1.1 对象 2004年1月至2005年12月收住解放军总医院内分泌科的ACS患者(包括不稳定性心绞痛、ST段抬高的急性心肌梗死、非ST段抬高的心肌梗死)共1380例,其中住院期间仅查过1次血糖者502例,查2次以上血糖者为878例。全部1380例ACS患者平均年龄(60.5±14.1)岁,其中住院期间死亡者96例,发生严重心律失常者105例,发生心衰者143例,发生心源性休克者29例。1380例ACS患者中,发病到入院时间不超过24h、有入院当时血生化检查结果且住院期间至少查2次以上血糖的患者共878例,其中男635例,女243例,平均年龄(63.5±12.1)岁,其中有糖尿病病史者298例,急性心肌梗死患者398例,平均住院天数18d、每例患者住院期间平均测血糖6次、住院期间死亡者82例,发生严重心律失常者93例,发生心衰者133例,发生心源性休克者23例。全部患者中有563例给予侵入性治疗(经皮冠脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)治疗或冠状动脉旁路移植手术(coronary artery bypass graft, CABG)),315例给予常规治疗,包括静脉溶栓治疗和抗凝、抗血小板

硝酸酯类、血管紧张素转换酶抑制剂、他汀类、极化液的酌情使用。

1.2 方法 记录所有患者入院时基线资料,包括身高、体重、心率、血压、心电图、冠状动脉造影、心脏超声、心肌酶谱、糖化血红蛋白、电解质、血脂、肝肾功能等,以及住院期间所有血糖检验结果、心衰、严重心律失常、心源性休克、死亡等不良事件发生情况。诊断标准:高甘油三酯血症的诊断标准为:甘油三酯(TG)>1.7mmol/L。高胆固醇血症诊断标准为:总胆固醇(TC)>5.9mmol/L。严重心律失常指室性早搏Lown氏4级以上、Ⅱ度Ⅱ型、Ⅲ度房室传导阻滞和窦性停搏、室速、室颤者。心力衰竭指Killip分级Ⅲ级以上者。将878例ACS患者按照入院前有无糖尿病史分为合并糖尿病的ACS组和无糖尿病ACS组,对所有资料进行回顾性分析,组间比较临床特点;计算每位患者住院期间全部随机血糖的变异系数、均值和标准差,将所有患者分别按住院期间血糖变异系数或住院期间平均血糖水平分为4组(按四分位距分组),组间比较临床特点;用Gensini评分系统对每位进行过冠状动脉造影的患者的血管狭窄程度进行定量评价。目前国内外评价冠状动脉狭窄程度多采用Gensini积分系统。积分方法为:将病变血管分为左主干、左前降支、回旋支和右冠状动脉;对每支血管病变程度进行定量评定:狭窄≤25%计1分,26%~50%计2分,51%~75%计4分,76%~90%计8分,91%~99%计16分,100%计32分;不同节段冠状动脉的计分乘以相应系数:左主干病变×5;左前降支近段×2.5,中段×1.5,远段×1;第一对角支×1;第二对角支×0.5;左回旋支近段×2.5,远段和后降支均×1,后侧支×0.5;右冠近、中、远段和后降支均×1。最终积分为各分支积分之和。多元逐步回归分析冠脉病变严重程度(指标为gensini狭窄分数)的相关因素^[2]。

1.3 统计学处理 所有计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较用方差分析,相对数的比较用卡方检验。所有患者基线时各指标与住院期间死亡的相关性用多

元逐步回归分析。所有数据均应用 SAS8.2 统计软件进行分析。

2 结果

2.1 合并糖尿病的 ACS 患者与无糖尿病的 ACS 患者临床特点比较(表 1,2) 将 878 例 ACS 患者按照入院前有无糖尿病史分为合并糖尿病的 ACS 组和无糖尿病 ACS 组,对记录的主要资料进行回顾性分析,组间比较临床特点。结果发现合并糖尿病的 ACS 患者较之无糖尿病患者年龄更高,体重指数更高,多为女性,吸烟、高血压所占比例更高,高密度脂蛋白-胆固醇 HDL-C 平均水平更低,纤维蛋白原平均水平更高,冠脉狭窄分数更高、更少接受 PCI 或 CABG 等积极心脏病治疗措施,住院期间不良事件发生率更高且上述差异均有显著性。

2.2 不同平均血糖和不同血糖变异性 ACS 患者的病情比较(表 3) 按照住院期间血糖平均水平分组时,随平均血糖水平的升高,血糖 CV 从 3.3±11.7 (Q1)上升至 34.8±16.0(Q4),冠脉 gensini 狭窄分数从 45.4±37.3(Q1)上升至 63.2±42.9(Q4),住院期间死亡率从 4.1%(Q1)上升到 21.4%(Q4),且四组间的血糖 CV、冠脉 gensini 狭窄分数、住院期间死亡率均有显著性差异(P 值分别为 P<0.001、P=0.008、P<0.001);按照住院期间血糖变异性分组时随血糖变异性增大,平均血糖水平从(6.0±2.0)mmol/L (Q1)升高至(8.9±3.1)mmol/L (Q4),冠脉 gensini 狭窄分数从 45.1±38.2(Q1)上升至 63.2±40.3(Q4),住院期间死亡率从 3.2%(Q1)上升到 14.5%(Q4),且四组间的平均血糖、

表 1 合并糖尿病的 ACS 患者和无糖尿病史的 ACS 患者的基本临床特征比较

组别	例数	年龄(岁)	男性(n,%)	吸烟(n,%)	BMI(kg/m ²)	高血压(n,%)
DM 组	298	64.4±11.2	200(67)	128(42.9)	25.9±3.3	200(67.1)
非 DM 组	580	63.1±12.3	435(75)	220(37.9)	25.5±3.3	326(56.2)
t 值或 χ ² 值		4.823	19.4	3.197	1.573	4.053
P 值		0.000	0.000	0.000	0.762	0.013

组别	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	纤维蛋白原 (mg/dl)	尿酸(μmol/L)
DM 组	2.29±0.81	4.51±1.18	1.21±0.34	2.75±0.83	318.8±99.6	339.7±112.9
非 DM 组	2.37±0.77	4.62±1.12	1.24±0.36	2.78±0.82	315.6±94.5	340.7±114.3
t 值或 χ ² 值	1.222	1.353	3.836	2.786	5.546	0.343
P 值	0.121	0.176	0.003	0.076	0.000	0.762

表 2 糖尿病合并 ACS 患者和无糖尿病史的 ACS 患者冠脉造影结果、治疗方法及近期预后的比较

组别	例数	冠脉狭窄分数	侵入性治疗 (n,%)	严重心律失常 (n,%)	心衰 (n,%)	心源性休克 (n,%)	死亡 (n,%)	血糖变异系数 (%)
DM 组	298	57.9±42.2	178(59.7)	35(11.7)	63(21.1)	12(4.0)	38(12.8)	30.4±15.0
非 DM 组	580	55.7±43.6	385(66.4)	58(10.0)	70(12.1)	11(1.9)	44(7.6)	22.7±15.5
t 值或 χ ² 值		3.127	0.373	1.454	5.567	2.143	4.787	4.876
P 值		0.004	0.0518	0.001	0.000	0.061	0.013	0.000

表 3 不同血糖水平/不同血糖变异性的 ACS 患者冠脉狭窄程度、住院期间不良事件发生率的比较

分组	人数	均数	变异系数	冠脉病变支数	Gensini 评分	死亡(n,%)	
血糖均数分组	Q1 (1.79~5.66)	220	5.1±0.5	13.3±11.7	2.3±1.12	45.4±37.3	9(4.1)
	Q2 (5.67~6.68)	219	6.2±0.3	22.9±12.1	2.5±1.19	59.5±43.7	12(5.5)
	Q3 (6.70~8.43)	219	7.4±0.5	30.7±14.0	2.6±1.16	61.6±42.4	14(6.4)
	Q4 (8.45~8.71)	220	11.2±2.8	34.8±16.0	2.7±1.14	63.2±42.9	47(21.4)
χ ² 值		749.6	105.9	2.8	3.9	69.5	
P 值		<0.001	<0.001	0.038	0.008	<0.001	

续表3

分组	人数	均数	变异系数	冠脉病变支数	Gensini 评分	死亡(n, %)	
血糖变异系数分组	Q1 (0.13~13.33)	220	6.0±2.0	6.8±3.9	2.3±1.2	45.1±38.2	7(3.2)
	Q2 (13.34~24.19)	219	7.0±2.3	18.8±3.2	2.5±1.3	58.2±42.8	20(9.1)
	Q3 (24.24~34.84)	219	8.0±2.7	29.1±3.0	2.6±1.2	63.1±44.4	23(10.5)
	Q4 (35.03~71.53)	220	8.9±3.1	46.5±10.7	2.7±1.1	63.2±40.3	32(14.5)
χ^2 值		55.1	1658.2	2.9	4.5	17.2	
P 值		<0.001	<0.001	0.031	0.003	<0.001	

冠脉 gensini 狭窄分数、住院期间死亡率均有显著性差异(P 值分别为 $P<0.001$, $P=0.003$, $P<0.001$)。

2.3 多元逐步回归分析冠脉病变严重程度(应变量为 gensini 狭窄分数)的相关因素(表4) 先分别用前进法、倒退法、逐步回归法三种方法筛选自变量,然后将这三种方法所筛选出的所有有意义的自变量放在一起重新用同样方法进行第二次筛选,经过这个过程最后筛选出的自变量包括侵入性治疗、高血压病程、血糖变异系数、血糖均数四项并得到拟合效果较好的回归方程。回归方程:分数 = $22.087 + 21.603 \times$ 侵入治疗 $+ 0.38 \times$ 变异系数 $+ 14.341 \times$ 高血压病程 $+ 0.454 \times$ 血糖均数 ($F=57.987$, $P<0.001$, 说明自变量与应变量有线性回归关系)。

表4 Logistic 多元逐步回归分析冠脉病变严重程度的相关因素

参数	估计值	标准误	F 值	P 值
常数项	22.087	6.215	12.63	0.0004
侵入治疗	21.603	5.176	17.42	<0.0001
血糖变异系数	0.380	0.130	8.53	0.0037
高血压病程	14.341	4.302	11.11	0.0009
血糖均数	0.454	0.291	12.12	<0.0001

指标包括:自变量包括性别、年龄、体重指数、收缩压、舒张压、住院天数、测血糖次数、合并其他疾病病史(合并有高血压、糖尿病、血脂紊乱病史)、各项生化指标(血脂、肝功、肾功、尿酸、纤维蛋白原、D-二聚体、白细胞计数、中性粒细胞、嗜酸粒细胞、血小板、肌酸激酶、肌酸激酶同工酶、乳酸脱氢酶)、各项心脏超声指标(左心室收缩末期内径、左心室舒张末期内径、舒张指数、缩短指数)等以及住院期间血糖控制指标(住院期间血糖平均值和标准差、最高血糖、入院血糖);因变量为 gensini 狭窄分数。

3 讨论

目前,描述有糖尿病和无糖尿病 ACS 患者表现特点、治疗和结果的不同的资料尚少。全球急性冠脉事件调查即将糖尿病和无糖尿病 ACS 患者在上

述几方面的不同点进行了比较。该调查结果发现,所有患者中将近 1/4 的人有糖尿病史,有糖尿病史者多为女性,常有更多合并症,且较之无糖尿病者 ACS 患者,前者更少得到有效的心脏病治疗,发生 ACS 的糖尿病患者住院期间发生不良事件的风险更高,包括心衰、肾衰、心源性休克以及死亡等。对影响预后的混杂因素进行调整后,差异依然存在^[3]。本研究与全球急性冠脉事件调查部分相关研究结果相符,并且发现合并糖尿病的 ACS 患者较之无糖尿病患者冠脉狭窄分数更高而尿酸平均水平、低密度脂蛋白-胆固醇平均水平低于无糖尿病患者,但无显著性差异。值得注意的是,糖尿病是冠心病的等危症,临床实践中合并糖尿病的 ACS 患者发病年龄更低是不争的事实。而笔者的研究以及先前的全球急性冠脉事件调查结果均发现有糖尿病史者较之无糖尿病患者年龄更高,造成这种结果的原因考虑与研究对象的选择有关。笔者的研究对象不仅包括初次发病的 ACS 患者,还包括了第二次甚至多次入院者。

近年来许多相关文献从多方面对血糖的控制与 ACS 患者预后的相关性进行了报道。美国的 OPUS-TIMI 16 试验证明,ACS 时的高血糖是长期死亡率的独立预测因子并与预后显著相关,认为 ACS 时的血糖水平可能是 ACS 患者风险分层的重要补充,也是潜在的治疗的重要目标^[4]。Stranders 等^[5]则调查了既往有或没有糖尿病史的心肌梗死患者入院时的血糖水平对于长期预后的预测价值,结论认为心肌梗死患者的入院血糖水平是这些有或无糖尿病史的患者长期死亡率的独立风险因子。另外,还有一些文献就血糖波动性与糖尿病慢性并发症发生和预后的相关性做了报道。VERONA 糖尿病研究的一项对老年糖尿病患者 10 年的回顾性调查发现,空腹血糖的变异性是 2 型糖尿病患者全因死亡以及死于心血管疾病的独立预测因子,血糖波动性大对于死亡率的影响大于单纯高血糖^[6]。Egi 等^[7]则在其相关研究中,对危重患者住院期间随机血糖波动性和短期死亡率之间的关系进行了分析,

结论认为代表血糖波动性的住院期间随机血糖变异系数和标准差是住院期间死亡率的独立风险因子,并且其预测价值大于住院期间平均血糖浓度。笔者为进一步描述 ACS 患者急性期血糖情况与冠脉病变及预后不良的相关性,将所有 ACS 患者分别按照其住院期间血糖变异性和平均血糖水平分为 4 组(四分位法),进行了不同血糖水平的 ACS 患者临床特点比较以及不同血糖变异性的 ACS 患者临床特点比较,结果发现升高的住院期间平均血糖水平、升高的血糖变异性均与冠状动脉病变支数增加、冠状动脉狭窄程度重呈正相关并提示近期预后不良。多元回归分析显示 ACS 患者住院期间随机血糖变异系数与冠脉狭窄分数独立相关。本研究提示,当了解 ACS 患者急性期血糖升高和血糖波动性增大所代表的临床意义,从而加强对血糖监测的重视,严格控制血糖。DIGAMI 研究亦证实,对因急性冠脉事件住院的 2 型糖尿病患者,早期使用胰岛素强化治疗并维持至少 3 个月,可减少 30% 患者的 1 年死亡率,该良性影响经随访平均 3.4 年依然存在,3~4 年间可减少总死亡率的 29%^[8]。此外,若干相关试验一致显示出与无糖尿病的患者相比,心血管常规药物治疗法在有糖尿病的 ACS 患者中可以在更大程度上降低其住院期间不良事件发生的相对风险度,并且因为有糖尿病的患者绝对风险较无糖尿病患者更高,所以对于有糖尿病患者治疗所带来的绝对利益也更大^[9]。这个事实强调了更积极地对合并糖尿病的 ACS 患者实施已知有效的心脏治疗方法的的重要性。总之,合并糖尿病的 ACS 患者的治疗要加强血糖控制和心血管治疗措施的应用以提高疗效。

本研究中,胰岛素的应用方案、儿茶酚胺、糖皮质激素、降糖药、营养支持的应用等信息的缺失是本研究的不足之处,这些不足可能会影响血糖控制指标的预测能力。此外,本研究只是揭示了血糖变异性增高与 ACS 患者冠状动脉病变程度重、住院期间预后不良相联系这样一个现象,并未对引起这种现象的机制进行探索,可以在以后的研究中对血糖变异性影响 ACS 患者预后的可能途径进行深入探索。但应注意的是,本研究对血糖变异性和平均血糖二者相对比较的关注远多于其绝对值,多元回归分析

的结果提示,控制血糖变异性和控制平均血糖都很重要,这将有助于临床医生的重视,严格监测 ACS 患者的血糖,及时给予胰岛素强化治疗以保持血糖平稳,控制高血糖,尽量避免低血糖,从而改善 ACS 患者的预后。

参考文献

- [1] 中国心脏调查组. 中国住院冠心病患者糖代谢异常研究-中国心脏调查. 中华内分泌代谢杂志, 2006, 22:7-10.
- [2] Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol*, 1983, 51:606.
- [3] Franklin K, Goldberg RJ, Spencer F, et al. Implications of diabetes in patients with acute coronary syndromes. *The Global Registry of Acute Coronary Events. Arch Intern Med*, 2004, 164:1457-1463.
- [4] Bhadriraju S, Ray KK, DeFranco AC, et al. Association between blood glucose and long-term mortality in patients with acute coronary syndromes in the OPUS-TIMI 16 Trial. *Am J Cardiol*, 2006, 97:1573-1577.
- [5] Stranders I, Diamant M, Van Gelder RE, et al. Admission blood glucose level as risk indicator of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus. *Arch Intern Med*, 2004, 164:982-988.
- [6] Muggeo M, Zoppini G, Bonora E, et al. Fasting plasma glucose variability predicts 10-year survival of type 2 diabetic patient. *Diabetes Care*, 2000, 23:45-50.
- [7] Egi M, Bellomo R, Stachowski E, et al. Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology*, 2006, 105:244-252.
- [8] Norhammar A, Tener Z, Nilsson G, et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet*, 2002, 359:2140-2144.
- [9] Yan RT, Yan AT, Tan M, et al. Underuse of evidence-based treatment partly explains the worse clinical outcome in diabetic patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J*, 2006, 152:676-683.